Aus dem Institut für Humangenetik der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. G.G. Wendt

Untersuchungen über die Aktivität der Monoaminoxidase im Serum von Patienten mit Huntingtonscher Chorea

INAUGURAL-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Hasso Rüdiger von Wedel
aus Paderborn

Marburg/Lahn 1979

Buch- und Offsetdruck Vahle · Mühlenstrasse 14 · 4790 Paderborn

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546011_0052

Aus dem Institut für Humangenetik der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. G.G. Wendt

Untersuchungen über die Aktivität der Monoaminoxidase im Serum von Patienten mit Huntingtonscher Chorea

INAUGURAL - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Hasso Rüdiger von Wedel

aus Paderborn

Marburg/Lahn 1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 20.4.1979
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Professor Dr.med. F. Neurath
Referent: Professor Dr.med. H. Oepen
Correferent: Professor Dr.med. H. Solcher

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A. EINLEITUNG

1. Vorausgehende Untersuchungen 5

2. Problemstellung und Ziele der eigenen Untersuchung 6

B. METHODE

1. Aufbau der Untersuchung 8

2. Methoden zur Bestimmung der SMAO-Aktivität 11

C. ERGEBNISSE

1. Methodische Vorversuche 15

2. SMAO-Aktivität bei Ch.H.-Patienten und Kontroll= personen, bestimmt nach der Methode von McEWEN und COHEN 20

3. SMAO-Aktivität bei Ch.H.-Patienten und Kontroll= personen, bestimmt nach der Methode von TUFVESSON 20

D. STATISTISCHE PRÜFUNG DER ERGEBNISSE 25

E. PHARMAKOLOGISCHE BEEINFLUSSUNG DER SMAO-AKTIVITÄT

1. Methode der in-vitro-Versuche 29

2. Ergebnisse der in-vitro-Versuche 30

F. DISKUSSION

1. Zur Methode 31

2. Zu den Befunden 32

G. ZUSAMMENFASSUNG 37

H. LITERATURVERZEICHNIS 38

A. EINLEITUNG

1. Vorausgehende Untersuchungen

Im Gegensatz zu anderen Erkrankungen des extrapyramidalen Systems - z.B. Parkinsonismus oder Morbus Wilson - konnte bei der Chorea Huntington (Ch.H.) trotz intensiver Suche nach biochemischen Veränderungen ein spezifischer Stoffwechseldefekt bis vor kurzem nicht nachgewiesen werden (2,7,15,39). Obwohl der Dopamin- und Noradrenalingehalt der Basalganglien (7,14) sowie das Auftreten ihrer Hauptmetaboliten im Urin (48) und im Liquor cerebrospinalis (13) mehrmals als normal beschrieben worden sind, hat der Stoffwechsel der Neurotransmitter immer wieder Beachtung gefunden. Neben Dopamin und Noradrenalin gilt das für Serotonin, Histamin, Acetylcholin, Gamma-Aminobuttersäure, Glutaminsäure, Glutamin, Glycin, Substanz P und andere funktionell wichtige Substanzen des menschlichen und tierischen ZNS (38).

Verschiedene Beobachtungen ließen schon seit der erfolgreichen Einführung neuroplegischer Pharmaka in die symptomatische Therapie der Ch.H. eine Beteiligung der Neurotransmitter bei der Pathogenese dieser Erkrankung vermuten (53). Die Verabreichung von Phenothiazinen wie Chlorpromazin oder Butyrophenonen wie Haloperidol, welche die Dopaminrezeptoren im Corpus striatum blockieren (26), verursacht eine klinische Besserung der extrapyramidalen Bewegungsstörungen. Ähnliche Wirkungen werden durch Reserpin und α-Methyldopa erzielt, die Amine aus ihren Gehirnspeichern freisetzen.

Biochemische Hinweise auf einen gestörten Aminstoffwechsel ergaben

sich zunächst aus Beobachtungen von SOURKES et al. (48), die im Urin von Ch.H.-Patienten eine verminderte Ausscheidung von 3,4-Dihydroxyphenylessigsäure (DOPAC) feststellten, einem Zwischenprodukt, das beim biologischen Abbau des Dopamins zur Homovanillinsäure (HVA) entsteht. Auf Grund ihrer Versuche mit Probenecid, das den aktiven Transport von Aminmetaboliten über die Blut-Hirn-Schranke hemmt, nahmen ROFFLER-TARLOV et al. (42) an, daß DOPAC einerseits den intraneuronalen, HVA andrerseits den extraneuronalen Dopaminmetabolismus widerspiegelt. BARBEAU (2) schloss damals aus der verminderten DOPAC-Sekretion auf einen gestörten intraneuronalen Dopaminstoffwechsel und wies in diesem Zusammenhang auf die mögliche Beteiligung der Monoaminoxidase bei der biochemischen Pathogenese der Ch.H. hin.

2. Problemstellung und Ziele der eigenen Untersuchung

Das durchschnittliche Erkrankungsalter bei der Ch.H. liegt um das 44. Lebensjahr (54). Art und Zeitpunkt der Manifestation variieren jedoch erheblich. Der relativ späte Krankheitsausbruch macht die Suche nach Methoden zur Früherkennung dieser autosomal-dominant vererbbaren Krankheit besonders dringlich. Klinische Parameter, feinmotorische Tests, Electroencephalogramm (11,45) und Chromsomenanalysen (7) haben zur sicheren Erkennung von noch nicht erkrankten Genträgern nicht viel beitragen können.

Bei der Suche nach biochemisch relevanten Kriterien machten KLAWANS et al. (27) auf den L-Dopa-Belastungstest zur Frühdiagnose der Ch.H. aufmerksam. Gestützt auf ihre Beobachtungen, daß L-Dopa

bei Parkinsonkranken choreiforme Bewegungsstörungen auslösen kann und bei Ch.H.-Patienten das Krankheitsbild verschlimmert, vertraten sie die Hypothese einer abnormen Übererregbarkeit der Neuronen des Nucleus caudatus gegenüber Dopamin (26) und glaubten - wenn auch mit Vorbehalten - durch diesen Belastungstest asymptomatische Genträger von gesunden Ch.H.-Nachkommen unterscheiden zu können (28). Abgesehen von erheblichen Nebenwirkungen des L-Dopa für die Versuchspersonen hat sich der Test jedoch als wenig aussagekräftig erwiesen. Schließlich wurde auch vor der Fehlinterpretation "positiver" bzw. "negativer" Ergebnisse gewarnt (8,9,49).

In Anbetracht der wichtigen Rolle der Monoaminoxidase bei der physiologischen Inaktivierung der biogenen Amine und einer möglichen Störung des Dopaminstoffwechsel bei der Ch.H. erschien uns die Untersuchung dieses Enzyms sinnvoll und zweckmäßig. Seit McEWEN und COHEN (33) 1963 im menschlichen Serum bzw. Plasma erstmals eine extrazelluläre gelöste Form der Monoaminoxidase (SMAO) nachwiesen, bot sich damit eine einfache und den Patienten praktisch nicht belastende Untersuchungsmethode an.

Deshalb sollte es Aufgabe der vorliegenden Arbeit sein, mit Hilfe der SMAO-Bestimmung in der Körperperipherie mögliche Veränderungen im Aminstoffwechsel von Patienten mit Ch.H. im Hinblick auf eine frühdiagnostische Verwertbarkeit aufzudecken.

B. METHODE

1. Aufbau der Untersuchung

a) Chorea Huntington - Patienten

Es wurden insgesamt 12 Ch.H.-Patienten verschiedenen Geschlechts (5 ♂ und 7 ♀) im Alter von 22 bis 64 Jahren untersucht. Medikation und evtl. Besonderheiten sind in Tabelle I aufgeführt.
Bei 3 Patienten - K.Em., H.Ei. und A.Em. - handelte es sich um eine fragliche Erkrankung an Ch.H.; von diesen war bei den Patienten K.Em. und A.Em. (Sohn und Mutter) eine chronische Chorea minor nicht auszuschließen.
In allen anderen Fällen war die Diagnose bei unterschiedlich stark ausgeprägtem Krankheitsbild klinisch und genetisch eindeutig gesichert.

b) Gesunde Kontrollpersonen

Bei den untersuchten Kontrollpersonen handelte es sich um Blutspender verschiedenen Geschlechts (73 ♂ und 64 ♀) und Alters (19 bis 66 Jahre) von der Blutbank der Universität Marburg. Sie konnten entsprechend den Blutbank-Anforderungen als gesund bezeichnet und deshalb als Vergleichsgruppe gewählt werden.

c) Gewinnung und Behandlung der Blutsera

Die untersuchten Ch.H.-Patienten wurden zur Blutentnahme an ihren Wohnorten innerhalb der Bundesrepublik Deutschland aufgesucht. Eine Abnahme von Nüchternblut war aus verschiedenen Gründen nicht mög-

Tabelle I: Untersuchte Ch.H.-Patienten

Name	Geschl.	Alter	Medikamente / Bemerkungen
K.Em.	♂	22 J.	Ø
G.Gre.*	♂	39 J.	Lidanil 2 x 5 mg, Lanitop 1 x 1, Angitrit 1 x 1
U.Hei.	♂	41 J.	Lidanil 3 x 10 mg, Haldol 3 x 1 mg, Aravit 1 x 1, Encephabol 1 x 1 Evion 1 x 1, Cedoxon 1 x 1, Miroton 3 x 10 Tr.
H.He.*	♂	49 J.	Haldol 3 x 1,5 mg, Atosil 3 x 1, Fortabol 3 x 1
K.Sp.	♂	53 J.	Ø
A.Wu.	♀	27 J.	Ergenyl 2 x 300 mg
H.Ei.	♀	35 J.	Anovlar (Kontrazeptivum)
U.Sch.	♀	36 J.	Adumbran 1 x 1, Ephynal 3 x 1
L.Za.	♀	43 J.	Haldol 3 x 1,5 mg, Multivitamin LAPPE 3 x 1, Ephynal 3 x 1
A.Em.*	♀	46 J.	Valium 1 x 10 mg
A.Kl.	♀	51 J.	Haldol 3 x 2 mg, Dominal 40 3 x 1, Röntgenkastration bds.
M.Gri.	♀	64 J.	Homöopathika (Oligoplex 3 x 10 Tr.; Glonoium D 6, Cocculus D4 und Belladonna D 6: 3 x 10 Tr.)

Bei den mit *) gekennzeichneten Patienten wurde die Medikation 24 h vor der Blutentnahme abgesetzt.

lich, jedoch auch nicht notwendig, da Mahlzeiten nach McEWEN und HARRISON (34) keinen Einfluß auf die SMAO-Aktivität haben.
Nach Punktion einer Cubitalvene mit einer sterilen Kanüle Größe 1 wurden mit einer Einmalspritze jeweils 30 ml Blut aspiriert. Das so gewonnene Blut wurde in sterile Reagenzgläser eingebracht und unter Kühlung bei + 4° C bis + 6° C auf dem schnellsten Wege mit dem PKW in das Institut nach Marburg transportiert. Anschließend erfolgte die Zentrifugation der Blutproben für 10' bei 2000 x g und + 6° C. Das überstehende Serum wurde steril abpipettiert und ein Teil zur unmittelbaren Enzymbestimmung verwendet. Der verbleibende Rest wurde für weitere Untersuchungen bei - 25° C in der Tiefkühltruhe eingefroren. Es kam stets nur hämolysefreies Serum zur Anwendung. Überreste einmal aufgetauter Sera wurden verworfen.

Wegen der unterschiedlich langen Transportwege war die Aufbereitung des Blutes und die Messung der Enzymaktivität im unmittelbaren Anschluß an die Blutentnahme nicht möglich. Da jedoch bei Aufbewahrung des Blutes bei + 4° C bis zu 24 h kein messbarer Verlust der Enzymaktivität eintritt (4,30,33), konnte ein von uns eingehaltener Zeitraum von maximal 6 h zwischen Blutabnahme und erster Enzymbestimmung akzeptiert werden, ohne daß Messfehler zu befürchten waren. Bei eingefrorenen Sera wurde die Enzymbestimmung spätestens nach 4 Wochen vorgenommen, da bis zu diesem Zeitpunkt mit 4 % Verlust praktisch keine nennenswerte Aktivitätsänderung eintritt (18,51).

Das Blut der Kontrollpersonen unterlag der gleichen Behandlung.

2. Methoden zur Bestimmung der SMAO-Aktivität

In der vorliegenden Arbeit haben wir zur Enzymbestimmung zwei Untersuchungsverfahren herangezogen, die sich bei Verwendung des gleichen Substrats in ihrer Methodik unterscheiden.

a) Bestimmung der SMAO-Aktivität nach McEWEN und COHEN

Zur Bestimmung der Monoaminoxidase-Aktivität im Serum wurde die Methode nach McEWEN und COHEN (33), modifiziert nach NILSSON et al. (36) gewählt. Die Bestimmung beruht auf der Messung der Ultraviolettabsorption des Benzaldehyds, der durch oxidative Desaminierung von Benzylamin durch die SMAO nach folgender Gleichung gebildet wird:

$$\underset{\text{Benzylamin}}{R-CH_2-NH_2} + O_2 + H_2O \xrightarrow{\text{SMAO}} \underset{\text{Benzaldehyd}}{R-CHO} + NH_3 + H_2O_2$$

Für die Untersuchung wurden folgende Mittel benötigt:

Reagentien:

0,1 M Phosphat-Puffer nach SØRENSEN; pH 7,2

0,006 M Benzylaminhydrochlorid, gelöst in 0,1 M Phosphat-Puffer; pH 7,2

Perchlorsäure, 50 %ig

Cyclohexan für die Spektroskopie

Die Puffersubstanzen (di-Natriumhydrogenphosphat-2-hydrat und Kaliumdihydrogenphosphat), 60 %ige Perchlorsäure sowie Cyclohexan (UVASOL®) für die Spektroskopie wurden von der MERCK AG, Darmstadt, bezogen. Benzylaminhydrochlorid wurde dankenswerterweise im

Institut für Organische Chemie der Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. Dimroth) aus Benzylamin purissimum (FLUKA AG, Buchs SG, Schweiz) hergestellt. Alle Lösungen wurden mit Aqua bidestillata hergestellt und im Kühlschrank bei + 6° C bis + 8° C aufbewahrt.

Geräte:

Schüttel-Wasserbad Typ 3047 (Fa. Köttermann, Hänigsen)
Mischgerät Typ Reax I (Fa. Heidolph, Kelheim)
Laborzentrifuge Typ UJ 3 im Kühlraum (Fa. Christ, Osterode)
Spektralphotometer PMQ II (Fa. Zeiss, Oberkochen)
pH-Meter model 76 (Fa. Beckman, Fullerton, USA)

Versuchsdurchführung

Bei jeder Enzymbestimmung wurden in sechs Reagenzgläser (100 x 10 mm) jeweils 0,6 ml Serum sowie 0,7 ml Phosphat-Puffer einpipettiert. Fünf dieser Proben wurde je 0,2 ml Benzylaminhydrochloridlösung als Substrat zugesetzt. Eine Probe diente als Referenz ("Leerwert"); hier wurde Benzylamin erst nach Reaktionsende zugegeben.
Alle Proben einschließlich der Referenzprobe wurden anschließend unverschlossen im Schüttel-Wasserbad bei 37° C für 3 h inkubiert; dabei wurden die Proben über den gesamten Zeitraum ständig bewegt (Frequenz: ca. 100/Minute). Nach der Inkubation wurden die Proben durch Zugabe von je 0,2 ml 50 %iger Perchlorsäure enteiweißt und die Enzymreaktion damit beendet. Der Referenzprobe wurde erst direkt vor der Enteiweißung 0,2 ml Benzylaminhydrochloridlösung zugefügt. Anschließend wurden alle Proben mit jeweils 1,5 ml Cyclohexan versetzt. Zur Extraktion des Benzaldehyds wurden die Inhalte der Proben bei Raumtemperatur 2mal innerhalb von 15' mit Hilfe des

Mischgerätes fein emulgiert. Danach erfolgte eine Zentrifugation der Proben für 10' bei 850 x g, um die organische von der wässrigen Phase zu trennen. Der organische Überstand der Proben, der den in Cyclohexan gelösten Benzaldehyd enthielt, wurde abpipettiert und in Quarzküvetten von 10 mm Schichtdicke gegen den Überstand des "Leerwertes" im Spektralphotometer bei einer Wellenlänge von 242 nm gemessen. Als Maß der Enzymaktivität galt die Extinktionsdifferenz zwischen der einzelnen Messprobe und der Referenzprobe.
Die in dieser Untersuchung aufgeführten Werte für die SMAO-Aktivität stellen jeweils das arithmetische Mittel aus fünf Einzelbestimmungen bei einer Versuchsperson dar.

b) Bestimmung der SMAO-Aktivität nach TUFVESSON

Die Enzymaktivität sämtlicher Sera der Ch.H.-Patienten sowie der Sera von 18 gesunden Kontrollpersonen verschiedenen Geschlechts (10 ♂ und 8 ♀) und Alters (20 bis 54 Jahre) wurde zusätzlich nach der Methode von TUFVESSON (51) bestimmt.
Dabei wurden im Reaktionsansatz 0,5 ml Serum, 0,7 ml 0,2 M Phosphat-Puffer pH 7,5 sowie 0,2 ml radioaktiv markierter 14-C-Benzylaminhydrochloridlösung (0,01 M; spezifische Aktivität 0,05 mCi/mMol) als Substrat im Wasserbad bei 37° C für 3 h inkubiert. Der Referenzprobe wurde das Serum erst nach der Inkubation zugegeben. Die Beendigung der Enzymreaktion erfolgte durch Zugabe von je 0,1 ml 5 M Salzsäure. Anschließend wurde das Enzymkatalysat (14-C-Benzaldehyd) durch 5 ml n-Heptan aus der wässrigen Phase extrahiert und die Radioaktivität im Flüssigkeits-Szintillationszähler gemessen. Als Maß der SMAO-Aktivität galt die Differenz in der Radioaktivität zwischen Mess- und Referenzprobe, sie wird ausgedrückt in Zählimpulsen pro

Minute (cpm). Zur Verringerung von methodischen Messfehlern wurden jeweils Doppelbestimmungen durchgeführt.

Gegenüber der photometrischen Messung zeichnet sich diese Untersuchungsmethode durch eine höhere Empfindlichkeit im Nachweis des Enzymkatalysats aus.

Da unserem Labor zum Zeitpunkt der Versuchsdurchführung entsprechende Reagentien und Geräte nicht zur Verfügung standen, wurden diese Enzymbestimmungen vom Department für Neuropsychopharmakologie der SCHERING AG (Leiter: Dr. W. Kehr) durchgeführt. Dazu wurden die Sera tiefgefroren im Trockeneisbehälter (Dewar-Gefäß) durch Luftfracht nach Berlin geschickt und spätestens 30 Tage nach Blutentnahme untersucht.

C. ERGEBNISSE

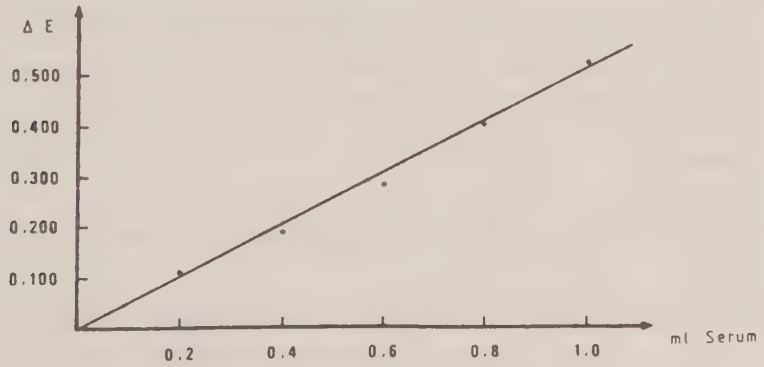
1. Methodische Vorversuche

Um die Verwendbarkeit und Genauigkeit der Methode nach McEWEN und COHEN unter unseren Laborbedingungen zu überprüfen, wurden zunächst die folgenden methodischen Vorversuche unternommen. Das bei diesen Versuchen eingesetzte Serum stammte, wenn nicht anders angegeben, stets von derselben gesunden, erwachsenen, männlichen Kontrollperson.

a) Abhängigkeit der Enzymaktivität von der Serummenge

Unter Standardbedingungen (siehe "Versuchsdurchführung") wurden jeweils unterschiedliche Serummengen von 0,2 ml bis 1,0 ml zur Enzymbestimmung eingesetzt. Die versuchsbedingten Volumendifferenzen wurden durch Zugabe bzw. Fortlassen von Phosphat-Puffer ausgeglichen. Bei konstanter Substratmenge betrug das Inkubationsvolumen insgesamt in allen Fällen 1,5 ml. Entsprechend einer enzymatischen Reaktion wurde ein proportionaler Anstieg der Enzymaktivität bei steigender Serummenge und konstanter Inkubationszeit festgestellt (Abbildung 1).

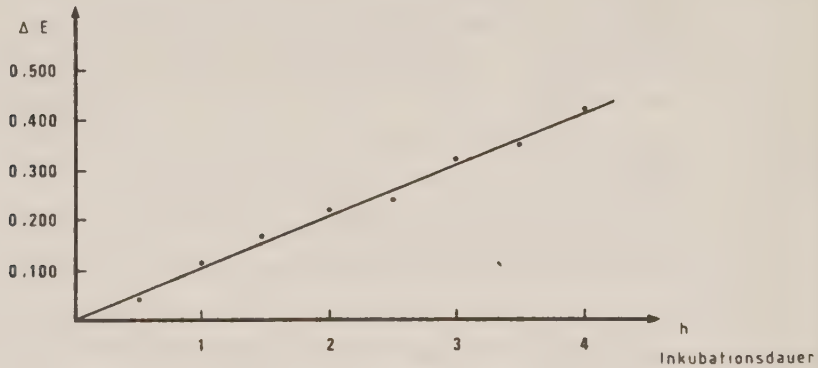
Abbildung 1: Abhängigkeit der Enzymaktivität von der Serummenge



b) Abhängigkeit der Enzymaktivität von der Inkubationsdauer

Bei konstanter Substrat- und Serummenge wurde hier unter sonst üblichen Standardbedingungen die Enzymaktivität bei unterschiedlicher Inkubationsdauer bestimmt. Dabei wurde von 0,5 h bis zu 4,0 h ein linearer Anstieg der Enzymaktivität bei ansteigender Inkubationszeit verzeichnet (Abbildung 2).

Abbildung 2: Abhängigkeit der Enzymaktivität von der Inkubationsdauer



c) Abhängigkeit der Enzymaktivität vom pH-Wert des Puffer

Bei sonst unveränderten Standardbedingungen mit konstanter Substrat- und Serummenge wurde die Enzymaktivität mit Puffer unterschiedlicher pH-Werte gemessen. Dabei wurden sechs 0,1 M Phosphat-Puffer nach SØRENSEN mit verschiedenen pH-Werten zwischen pH 6,0 und pH 8,0 - abgestuft in 0,4 pH-Schritten - verwendet. Der für den Ablauf der Fermentreaktion optimale Bereich lag bei pH-Werten um 7,2 (Abbildung 3).

Durch diesen wie auch den vorhergehenden Versuch konnten typische enzymspezifische Merkmale festgestellt werden.

Abbildung 3: Abhängigkeit der Enzymaktivität vom pH - Wert

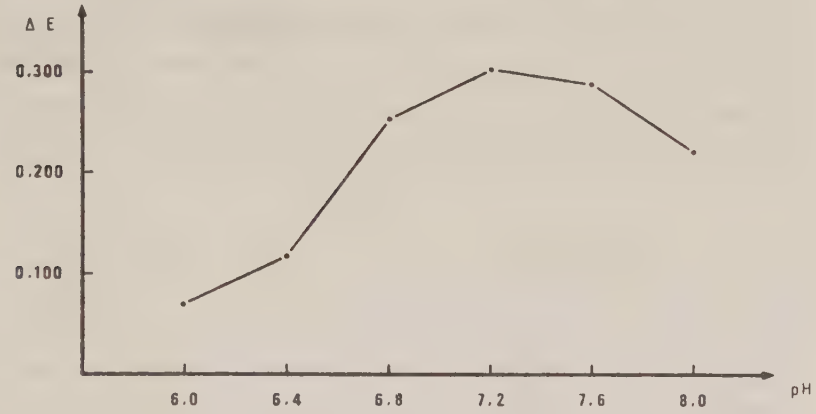
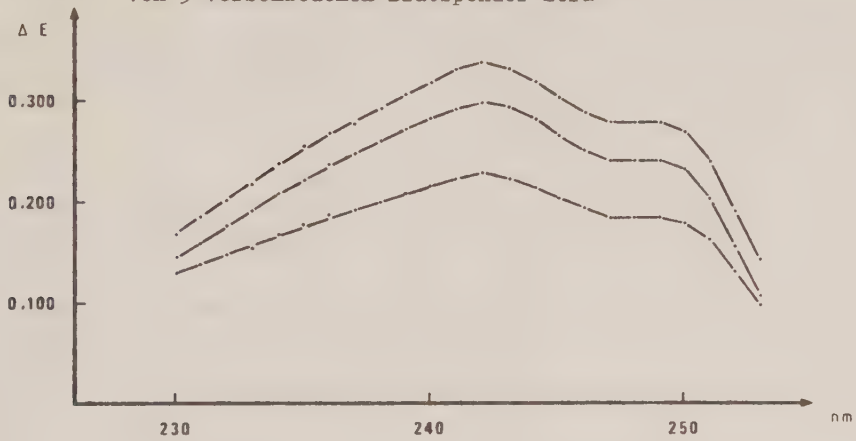


Abbildung 4: Darstellung des Absorptionsmaximums des Enzymkatalysats von 3 verschiedenen Blutspender-Sera



d) Bestimmung des Absorptionsmaximums des Enzymkatalysats

Unter Standardbedingungen wurde die Enzymbestimmung bei 3 Blutspender-Sera unterschiedlicher SMAO-Aktivität durchgeführt. Zur Feststellung

des Absorptionsmaximums des bei der Enzymreaktion gebildeten Benzaldehyds wurden die Proben im Spektralphotometer über einen Wellenlängenbereich von 230 nm bis 253 nm in 1 nm-Schritten gemessen. Wie aus Abbildung 4 ersichtlich lag das Absorptionsmaximum ohne Ausnahme bei 242 nm.

e) Methodischer Messfehler

Zur Bestimmung des methodischen Messfehlers wurden unter den bekannten Standardbedingungen zahlreiche Enzymbestimmungen vom gleichen Serum vorgenommen. Dabei wurde die Enzymaktivität von 30 Messproben gegenüber 6 Referenzproben gemessen. Für die durchschnittliche SMAO-Aktivität aus allen Messproben fanden wir einen Mittelwert von 0,270 mit einer Standardabweichung* von $\pm$ 0,014, was einem methodischen Messfehler von $\pm$ 5,2 % entspricht. Dieses Ergebnis stimmt sehr gut mit dem von McEWEN (30) für diese Methode angegebenen Fehlerbereich von 5 % bis 6 % überein.

f) Stabilität der Enzymaktivität in gelagerten Sera

Um einen möglichen Aktivitätsverlust des Enzyms in tiefgefrorenen gelagerten Sera festzustellen, bestimmten wir die SMAO-Aktivität bei 14 Blutspendern (8 ♂ und 6 ♀ im Alter von 20 bis 53 Jahren)

---

* Standardabweichung (SD) = $\sqrt{\frac{S}{n-1}}$

S = Summe aller Quadrate der Differenzen zwischen Einzelwert und Mittelwert, n = Anzahl der Proben bzw. Versuchspersonen

direkt nach der Blutabnahme sowie zwischen 3 und 30 Tagen nach Lagerung der Sera bei - 25° C. Die Ergebnisse sind in Tabelle II dargestellt.

Tabelle II: Enzymaktivität in Sera von 14 gesunden Kontrollpersonen nach unterschiedlicher Lagerungsdauer

Alter / Geschl.		1. Bestimmung	2. Bestimmung	Lagerungsdauer
48 J.	♂	0,185	0,182	3 Tage
39 J.	♀	0,161	0,169	5 Tage
33 J.	♂	0,156	0,177	7 Tage
24 J.	♂	0,290	0,275	8 Tage
23 J.	♂	0,245	0,231	12 Tage
20 J.	♀	0,275	0,280	15 Tage
53 J.	♂	0,310	0,324	15 Tage
21 J.	♂	0,292	0,287	18 Tage
42 J.	♂	0,326	0,333	19 Tage
20 J.	♀	0,255	0,239	22 Tage
30 J.	♀	0,291	0,287	23 Tage
20 J.	♂	0,285	0,285	25 Tage
27 J.	♀	0,220	0,212	28 Tage
22 J.	♀	0,115	0,104	30 Tage
Mittelwerte		0,243	0,242	
SD		± 0,066	± 0,066	

Für einzelne Sera fanden wir bei den aufgeführten Werten zwischen 1. und 2. Enzymbestimmung nur Differenzen, die praktisch im Messfehlerbereich lagen. Vergleicht man die Mittelwerte aus allen Enzymaktivitäten von Sera mit unterschiedlicher Lagerungszeit, so ergibt sich keine Abweichung hinsichtlich der Lagerungsdauer. In Übereinstimmung mit anderen Untersuchern (18,33,51) konnten auch wir keinen Verlust der SMAO-Aktivität nach Lagerung der Sera bis zu 4 Wochen bei - 25° C feststellen.

2. SMAO-Aktivität bei Ch.H.-Patienten und Kontrollpersonen, bestimmt nach der Methode von McEWEN und COHEN

Die Aufbereitung des Blutes und die Messung der Enzymaktivität erfolgte bei den Kontrollpersonen in unmittelbarem Anschluß, bei den Ch.H.-Patienten maximal 6 h nach Blutabnahme. Zum Ausschluß abnormer Eigenschaften der SMAO bei Choreatikern führten wir 14 Tage nach Lagerung der Sera bei - 25° C zusätzlich eine 2. Bestimmung durch. Auch hier konnte - wie bei gesunden Kontrollpersonen - kein Einfluß der Lagerungsdauer auf die Enzymaktivität festgestellt werden.
Geschlecht, Alter und Enzymaktivität der untersuchten Ch.H.-Patienten und Kontrollpersonen sind in den Tabellen III bis V aufgeführt. Bei den Kontrollpersonen wurde eine Unterteilung in Altersgruppen vorgenommen.
Zur Interpretation der Befunde wird nach der statistischen Prüfung der Versuchsergebnisse in der Diskussion eingehend Stellung genommen.

3. SMAO-Aktivität bei Ch.H.-Patienten und Kontrollpersonen, bestimmt nach der Methode von TUFVESSON

Die Sera sämtlicher Choreatiker sowie von 18 Kontrollpersonen (10 ♂ und 8 ♀ im Alter von 20 bis 54 Jahren) wurden nach der o.g. Methode in einer einfachen Blindstudie untersucht. Die Aktivitätsmessung der SMAO erfolgte spätestens 30 Tage nach Lagerung der Sera bei - 25° C.
Geschlecht, Alter und Enzymaktivität der untersuchten Personen sind in den Tabellen VI bis VIII zusammengefasst.

Tabelle III: SMAO-Aktivität bei 5 männlichen Ch.H.-Patienten, bestimmt nach der Methode von McEWEN und COHEN

Patient	Alter	SMAO - Aktivität	
		1. Bestimmung	2. Bestimmung
K.Em.	22 J.	0,276	0,279
G.Gre.	39 J.	0,214	0,207
U.Hei.	41 J.	0,222	0,212
H.He.	49 J.	0,279	0,268
K.Sp.	53 J.	0,314	0,317
Mittelwerte:	40,8 J.	0,261	0,257
SD	± 12,0 J.	± 0,042	± 0,047

Tabelle IV: SMAO-Aktivität bei 7 weiblichen Ch.H.-Patienten, bestimmt nach der Methode von McEWEN und COHEN

Patient	Alter	SMAO - Aktivität	
		1. Bestimmung	2. Bestimmung
A.Wu.	27 J.	0,415	0,406
H.Ei.	35 J.	0,304	0,299
U.Sch.	36 J.	0,406	0,395
L.Za.	43 J.	0,424	0,419
A.Em.	46 J.	0,446	0,423
A.Kl.	51 J.	0,344	0,329
M.Gri.	64 J.	0,422	0,415
Mittelwerte:	43,1 J.	0,394	0,384
SD	± 12,1 J.	± 0,051	± 0,049

Tabelle V: SMAO-Aktivität bei 137 gesunden Kontrollpersonen, bestimmt nach der Methode von McEWEN und COHEN

Altersgruppe	Geschlecht	n	SMAO - Aktivität (Mittelwert ± SD)
19 - 20 J.	♂	9	0,326 ± 0,074
	♀	10	0,290 ± 0,072
	♂ und ♀	19	0,307 ± 0,073
21 - 30 J.	♂	28	0,265 ± 0,046
	♀	22	0,263 ± 0,076
	♂ und ♀	50	0,265 ± 0.061
31 - 40 J.	♂	14	0,248 ± 0,070
	♀	10	0,272 ± 0,072
	♂ und ♀	24	0,258 ± 0,071
41 - 50 J.	♂	9	0,301 ± 0,065
	♀	10	0,300 ± 0,036
	♂ und ♀	19	0,300 ± 0,050
51 - 60 J.	♂	8	0,312 ± 0,045
	♀	8	0,316 ± 0,036
	♂ und ♀	16	0,314 ± 0,039
61 - 66 J.	♂	5	0,336 ± 0,076
	♀	4	0,378 ± 0,108
	♂ und ♀	9	0,355 ± 0,088
19 - 65 J.	♂	73	0,284 ± 0,065
19 - 66 J.	♀	64	0,288 ± 0,072
19 - 66 J.	♂ und ♀	137	0,286 ± 0,068

Mittleres Alter bei 73 ♂ : 34,4 ± 13,9 Jahre
64 ♀ : 34,6 ± 13,9 Jahre

Tabelle VI: SMAO-Aktivität bei 5 männlichen Ch.H.-Patienten, bestimmt nach der Methode von TUFVESSON

Patient	Alter	SMAO - Aktivität (14-C-Radioaktivität in cpm*)
K.Em.	22 J.	2306
G.Gre.	39 J.	1694
U.Hei.	41 J.	1151
H.He.	49 J.	1605
K.Sp.	53 J.	2298
Mittelwerte:	40,8 J.	1811
SD	± 12,0 J.	± 493

Tabelle VII: SMAO-Aktivität bei 7 weiblichen Ch.H.-Patienten, bestimmt nach der Methode von TUFVESSON

Patient	Alter	SMAO - Aktivität (14-C-Radioaktivität in cpm*)
A.Wu.	27 J.	2950
H.Ei.	35 J.	2087
U.Sch.	36 J.	3049
L.Za.	43 J.	2036
A.Em.	46 J.	2851
A.Kl.	51 J.	2427
M.Gri.	64 J.	3074
Mittelwerte:	43,1 J.	2639
SD	± 12,1 J.	± 449

* cpm = Zählimpulse/Minute

Tabelle VIII: SMAO-Aktivität bei 18 gesunden Kontrollpersonen, bestimmt nach der Methode von TUFVESSON

Geschlecht	Alter	SMAO - Aktivität (14-C-Radioaktivität in cpm*) ♂ und ♀	♂	♀
♂	20 J.	2661	2661	
♂	22 J.	1477	1477	
♂	22 J.	1975	1975	
♀	22 J.	1174		1174
♂	22 J.	1921	1921	
♀	22 J.	2028		2028
♂	26 J.	1786	1786	
♂	28 J.	985	985	
♂	34 J.	1833	1833	
♀	35 J.	3358		3358
♀	35 J.	2382		2382
♂	40 J.	1719	1719	
♂	41 J.	2660	2660	
♀	43 J.	2184		2184
♀	46 J.	1849		1849
♀	47 J.	1478		1478
♂	49 J.	1818	1818	
♀	54 J.	2465		2465
	Mittelwerte:	1986	1884	2115
	SD	± 573	± 498	± 667

Mittleres Alter bei 10 ♂ : 30,4 ± 10,0 Jahre
8 ♀ : 38,0 ± 11,7 Jahre

* cpm = Zählimpulse/Minute

D. STATISTISCHE PRÜFUNG DER ERGEBNISSE

Zur Sicherung der Versuchsergebnisse wurden die in den Tabellen III bis VIII aufgeführten Befunde in der statistischen Prüfung der mehrfaktoriellen Varianzanalyse unterworfen. Zur Prüfung der Signifikanz wurden der F - Test sowie der Scheffé-Test zum Vergleich der Mittelwerte herangezogen. Die Berechnungen führte freundlicherweise das Department für Neuropsychopharmakologie der SCHERING AG durch.

Als Faktoren, die einen Einfluß auf die SMAO-Aktivität ausüben können, wurden die Gruppen (Ch.H.-Patienten : Kontrollpersonen), das Geschlecht sowie die Wechselwirkung von Gruppen und Geschlecht berücksichtigt. Als Kovariable wurde zusätzlich der Einfluß des Alters untersucht.

1. Vergleich der Mittelwerte der SMAO-Aktivität nach McEWEN und COHEN zwischen Ch.H.-Patienten und Kontrollpersonen im Scheffé-Test

Gruppen:
1 männliche Ch.H. - Patienten
2 weibliche Ch.H. - Patienten
3 männliche Kontrollpersonen
4 weibliche Kontrollpersonen

Gruppe	SMAO-Aktivität	2	3	4
1	0,261	+	-	-
2	0,394		-	++
3	0,284			-
4	0,288			

Signifikanz:
- = $p \geq 0{,}05$
+ = $p \leq 0{,}05$
++ = $p \leq 0{,}01$

Wie aus diesem Test ersichtlich zeigen weibliche Ch.H.-Patienten eine signifikant höhere SMAO-Aktivität ($p \leq 0,05$) als die männliche Patientengruppe. Bis auf eine signifikante Abweichung ($p \leq 0,01$) zwischen Patientinnen und gesunden weiblichen Versuchspersonen ist kein Unterschied zwischen Choreatikern und Kontrollpersonen nachzuweisen. Bei den Kontrollpersonen besteht in der Enzymaktivität kein Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Schließlich ist noch die Korrelation zwischen SMAO-Aktivität und Alter zu prüfen.

Das mittlere Alter beträgt bei	Gruppe 1	40,8 Jahre
	Gruppe 2	43,1 Jahre
	Gruppe 3	34,4 Jahre
	Gruppe 4	34,6 Jahre

Werden nun die Enzymaktivitäten in einer Kovarianzanalyse auf ein mittleres Alter von 35,1 Jahren adjustiert, so ergeben sich in den verschiedenen Gruppen folgende adjustierte Mittelwerte für die SMAO-Aktivität:

Gruppe 1	0,254
Gruppe 2	0,384
Gruppe 3	0,283
Gruppe 4	0,289

Die unterschiedlichen Enzymaktivitäten zwischen den Gruppen können somit nicht durch Unterschiede im Alter erklärt werden. Ein Einfluß des Alters auf die SMAO-Aktivität ist hier nicht nachweisbar.

2. Vergleich der SMAO-Aktivität nach TUFVESSON zwischen Ch.H.-Patienten und Kontrollpersonen im F-Test

Varianzursache	F-Wert	Freiheitsgrade f_1	Freiheitsgrade f_2	Signifikanz
Gruppen	1,24	1	26	-
Geschlecht	6,82	1	26	+
Wechselwirkung	2,18	1	26	-

Signifikanz: - = $p \geq 0{,}05$ + = $p \leq 0{,}05$

Auch in dieser Varianzanalyse kann festgestellt werden, daß weibliche Ch.H.-Patienten signifikant höhere Werte ($p \leq 0{,}05$) für die SMAO-Aktivität aufweisen als die männliche Patientengruppe. Zwischen Choreakranken und Kontrollpersonen ergeben sich keine Abweichungen. Der in einer Kovarianzanalyse geprüfte Einfluß des Alters auf die Enzymaktivität ist nicht signifikant.

E. PHARMAKOLOGISCHE BEEINFLUSSUNG DER SMAO-AKTIVITÄT

Wie eingangs erwähnt greifen zahlreiche Medikamente, die in der Therapie der Ch.H. Anwendung finden, in den Katecholaminstoffwechsel ein. Die Möglichkeit einer Beeinflussung der SMAO-Aktivität durch Pharmaka muß deshalb stets berücksichtigt werden. Da die Untersuchung von pharmakologischen Auswirkungen auf die Enzymaktivität in vivo eine nicht zumutbare Belastung der Patienten bedeutet und zudem den Rahmen der vorliegenden Arbeit bei weitem überschritten hätte, beschränkten wir uns auf die folgenden in-vitro-Versuche.

Von den vielfältigen Medikamenten, mit denen unsere Patienten behandelt wurden (siehe Tabelle I), konnte verständlicherweise nur eine bestimmte Anzahl geprüft werden. Wir wählten daraus 4 Psychopharmaka unterschiedlicher chemischer Struktur und Wirkungsweise und untersuchten ihren Einfluß auf die SMAO-Aktivität.
Diese Medikamente sowie deren maximaler Blutspiegel in vivo sind in Tabelle IX zusammengestellt.

Tabelle IX: Untersuchte Medikamente

Medikament	Chemische Kurzbezeichnung	Maximaler Blutspiegel	Literatur
Ergenyl	Na-Valproinat	16,5 % Dosis / l	43 , 47
Haldol	Haloperidol	1,5 % Dosis / l	21
Lidanil	Mesoridazin	1,7 % Dosis / l	17
Valium	Diazepam	3,0 % Dosis / l	1 , 46

1. Methode der in-vitro-Versuche

Bei der Berechnung der einzusetzenden Pharmakakonzentration gingen wir von der höchsten Dosis der Medikamente aus, die von unseren Patienten eingenommen wurde. Um eine mögliche Beeinflussung der SMAO-Aktivität besonders deutlich werden zu lassen, legten wir unseren Untersuchungen jeweils das Zehnfache des maximalen Medikamentenblutspiegels zugrunde. Diazepam konnte unter unseren Versuchsbedingungen wegen seiner schlechten Wasserlöslichkeit nur in niedrigerer Konzentration zugesetzt werden, die jedoch etwa dem mittleren therapeutischen Blutspiegel entsprach.

Die in-vitro-Versuche wurden folgendermaßen durchgeführt: In 5 Reagenzgläser mit je 0,6 ml Serum wurden jeweils 0,01 ml Lösung des betreffenden Medikamentes (gelöst in 0,1 M Phosphat-Puffer; pH 7,2) eingegeben. Der Kontrollprobe wurde anstatt der Pharmakonlösung die gleiche Menge Puffer zugefügt. Alle Proben wurden dann für 1 h im Schüttel-Wasserbad bei 37° C vorinkubiert. Anschließend bestimmten wir die Enzymaktivität nach der Methode von McEWEN und COHEN. Bei diesen Versuchen wurde stets das frische Serum derselben gesunden, erwachsenen, männlichen Kontrollperson verwendet.

Bei diesen Enzymbestimmungen wurden zusätzlich alle Proben einschließlich der unbehandelten Kontrolle im Spektralphotometer in 1 nm-Schritten über einen Wellenlängenbereich von 230 nm bis 250 nm gemessen. Das geschah zur Feststellung etwa neugebildeter Reaktionsprodukte, die das Absorptionsmaximum des Benzaldehyds verschieben und damit das Messergebnis verfälschen könnten.

2. Ergebnisse der in-vitro-Versuche

Das Absorptionsmaximum lag in allen Proben mit Medikamentenzusatz unverändert bei 242 nm. Andere Reaktionsprodukte als Benzaldehyd, die die Absorption des Enzymkatalysats beeinträchtigen, konnten also nicht festgestellt werden.
In Tabelle X sind die Enzymaktivitäten unter dem Einfluß der verschiedenen Medikamente aufgeführt.

Tabelle X: SMAO-Aktivität nach der Methode von McEWEN und COHEN unter dem Einfluß von 4 verschiedenen Psychopharmaka

Medikament	Konzentration	SMAO - Aktivität (Mittelwert ± SD)
Kontrolle	Ø	0,297 ± 0,014
Ergenyl	990 mg / l	0,299 ± 0,010
Haldol	0,8 mg / l	0,301 ± 0,010
Lidanil	5,1 mg / l	0,293 ± 0,014
Valium	0,5 mg / l	0,289 ± 0,014

Ein Vergleich der Messwerte der Medikamentenproben mit dem der unbehandelten Kontrolle ergab keine signifikanten Abweichungen.
Eine Beeinflussung der SMAO-Aktivität durch die hier geprüften Pharmaka konnten wir - zumindest unter in-vitro-Bedingungen - nicht feststellen.

F. DISKUSSION

1. Zur Methode

Bei unseren methodischen Vorversuchen kamen wir in allen Untersuchungen zu entsprechenden Resultaten wie McEWEN und COHEN (33). Die angewandte Methode erwies sich somit als durchführbar und lieferte sicher reproduzierbare Resultate - eine Feststellung, die auch von anderen Autoren (4,20) inzwischen bestätigt wurde.

Ein Vergleich unserer Normalwerte für die SMAO-Aktivität nach der Methode von McEWEN und COHEN bei gesunden Kontrollpersonen mit den von anderen Untersuchern gefundenen ergab:

BORTHAKUR (4)	0,276	± 0,063
CHACHJA et al. (10)	0,281	± 0,062
FUJINAMA et al. (18)	0,322	± 0,052
KACZANOWSKA et al. (22)	0,283	± 0,081
KIRCHNER und CASTELL (23)	0,333	± 0,012
McEWEN und COHEN (33)	0,271	± 0,008
TRYDING et al. (50)	0,320	± 0,082
Eigene Ergebnisse	0,286	± 0,068

Die Unterschiede zwischen den Normalwerten der einzelnen Untersucher beruhen neben dem methodischen Messfehler wahrscheinlich auf zahlmäßigen - zwischen 36 und 550 Kontrollpersonen - und rassisch bedingten Ursachen. Dies erklärt eine gewisse, wenn auch geringe Streubreite. Im übrigen ist jedoch festzustellen, daß unsere Normalwerte im wesentlichen mit denen anderer Autoren übereinstimmen.

Für die Methode nach TUFVESSON (51) liegen in der Literatur keine vergleichbaren Angaben über die Enzymaktivität bei Kontrollpersonen vor.

2. Zu den Befunden

VOGEL et al. (52) wiesen auf die Möglichkeit hin, durch die Bestimmung der SMAO-Aktivität in der Körperperipherie zu Aussagen über das Verhalten der Monoaminoxidase im Gehirn zu kommen. Im Gegensatz zur Monoaminoxidase von Organzellen, die an der äußeren Mitochondrienmembran lokalisiert ist (55), liegt die Serum-Monoaminoxidase in gelöster Form vor. Sie unterscheidet sich von der intrazellulären Monoaminoxidase außer im Isoenzymmuster (40) und im Verhalten gegenüber Substanzen, die die Fermentreaktion hemmen (29), besonders durch ihre Substratspezifität. Neben zahlreichen biologisch nicht auftretenden primären Aminen wie Benzylamin metabolisiert die SMAO auch Dopamin, jedoch nicht andere aromatische Monoamine wie Serotonin, Adrenalin oder Noradrenalin (31). Nach neueren Untersuchungen vermuten MURPHY und DONNELLY (35) den Ursprung der SMAO in der zellgebundenen Monoaminoxidase der Blutplättchen. Regulationsmechanismen und biologische Bedeutung dieses Enzyms sind aber noch weitgehend ungeklärt.

Von der Norm abweichende Werte für die SMAO-Aktivität sind bisher bei einer Reihe von verschiedenen inneren Erkrankungen bekannt. NILSSON et al. (36) untersuchten ein großes Kollektiv von Diabetikern und fanden unabhängig von der Lage des Kohlehydratstoffwechsels erhöhte Enzymwerte. Andere Autoren (5,20,23,32) beschrieben ebenfalls erhöhte Werte bei Kranken mit Lebercirrhose oder Herzinsuffizienz (18,34), jeweils ansteigend mit dem Grad der Dekompensation. Über erniedrigte Werte wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (22) und Asthma bronchiale (10) berichtet.
Beobachtungen über eine erhöhte Enzymaktivität bei Thyreotoxikose (36) und Akromegalie (20) sowie eine Enzymverminderung nach Behand-

lung mit Kortikosteroiden (22,36) deuten ganz allgemein auf eine hormonelle Beeinflussung der SMAO hin.

Da die meisten unserer Ch.H.-Patienten Medikamente einnahmen (siehe Tabelle I), muß die pharmakologische Beeinflussung der SMAO-Aktivität in Betracht gezogen werden. Für Serumproteine wurde eine derartige Beeinflussung von FAURBYE und CLAUSEN (16) diskutiert. Eindeutige durch Pharmaka verursachte Konzentrationsänderungen konnten COWIE und GAMMACK (12) bei einer Untersuchung der Serumproteine von Patienten mit Ch.H. aber nicht nachweisen. Die Ergebnisse unserer in-vitro-Versuche mit Medikamenten schließen zwar eine mögliche Beeinträchtigung der Enzymaktivität in vivo nicht aus, sie erscheint danach aber eher unzutreffend. Eine wesentliche Bedeutung wird dem Einfluß der Pharmaka - außer bei Hormonpräparaten - auch deshalb nicht zukommen, da unsere Patienten unter quantitativ wie qualitativ differenter Medikation standen und sich keine deutlichen Unterschiede zwischen medikamentös behandelten und unbehandelten Patienten abzeichneten.

Über Untersuchungen der SMAO bei Choreatikern ist unseres Wissens bisher nicht berichtet worden. Unsere Beobachtung ergab eine ausschließlich bei weiblichen Patienten erhöhte Enzymaktivität und legt damit den Verdacht einer Störung im Hormonhaushalt nahe.

Zwei der von uns untersuchten Patientinnen wiesen gegenüber dem übrigen Kollektiv (siehe Tabelle IV) auffallend niedrige Werte auf. Dabei stand die eine Patientin - H.Ei. - unter dem Einfluß eines Kontrazeptivums, bei der anderen - A.Kl. - war eine beiderseitige Röntgenkastration durchgeführt worden. HOLZBAUER und YOUDIM (19) konnten bei ovarektomierten Ratten eine stark erniedrigte Monoamin-

oxidaseaktivität in allen Geweben nachweisen. Über eine verminderte SMAO-Aktivität beim Menschen nach Einnahme von Ovulationshemmern wurde in verschiedenen Studien (6,50) berichtet.

Es ist bekannt, daß die Aktivität der SMAO bei gesunden Frauen bestimmten Schwankungen innerhalb des normalen Menstruationszyklus unterliegt (24). In der praeovulatorischen Phase findet sich bei hohem Östrogenblutspiegel eine niedrigere Enzymaktivität als während der postovulatorischen Phase, in der Progesteron im Plasma überwiegt. Zum Zeitpunkt der Ovulation werden einerseits die niedrigsten Werte gemessen (6), andererseits erreicht der Östrogenspiegel sein Maximum.

KLAIBER et al. (25) untersuchten die SMAO-Aktivität bei medikamentös unbehandelten Frauen mit regulärem Menstruationszyklus, die an endogener Depression litten - einem Krankheitsbild, wie es auch im Verlauf der Ch.H. aufzutreten pflegt. Sie beobachteten signifikant höhere Werte mit geringeren zyklusbedingten Schwankungen als bei gesunden Kontrollpersonen. Nach oraler Verabreichung von konjugierten Östrogenen erfolgte eine deutliche Senkung der Enzymaktivität, gleichzeitig berichteten die Versuchspersonen über eine Besserung ihres psychischen Befindens.
Die gleichen Autoren (24) berichteten über das Verhalten der SMAO bei gesunden Frauen in der Postmenopause, wo die körpereigene Östrogenproduktion physiologischerweise abnimmt und vermehrt depressive Verstimmungszustände auftreten. Fünf von sechs untersuchten Personen wiesen Werte auf, die weit über denen menstruierender Frauen lagen. Auch hier trat eine Normalisierung der Enzymaktivität sowie der Stimmungslage nach exogener Zufuhr von Östrogenen ein.

Aus diesen Beobachtungen wird deutlich, daß in der Reihe der Steroidhormone Östrogene die SMAO-Aktivität hemmen. Wesentlichen hormonell bedingten Auswirkungen auf die Enzymaktivität und einer damit verbundenen Fehlinterpretation unserer Ergebnisse versuchten wir dadurch zu begegnen, daß die Blutabnahme bei unseren Patientinnen jeweils in der ersten Woche nach Beendigung der Menstruation erfolgte, da dann normalerweise ausgeglichene Blutspiegel zwischen Östrogenen und Gestagenen zu erwarten sind (44).

Die naheliegende Frage, ob die erhöhte SMAO-Aktivität bei unseren Patientinnen auf eine Störung im Östrogenhaushalt zurückzuführen ist, können wir vorläufig nicht beantworten. Unter anderem berichtet OEPEN (37) über eine verminderte Ausscheidung von Dehydroepiandrosteron im Urin männlicher und weiblicher Choreatiker und schließt aus dieser Beobachtung auf einen gestörten Steroidstoffwechsel. Eine Klärung der kausalen Zusammenhänge ist jedoch noch offen. Daß neben dem weitgehend bekannten Regelkreis der Steroidhormone (Hypothalamus - HVL $\rightleftharpoons$ Testis, Ovar und NNR) auch Wechselwirkungen zwischen Östrogenen und dopaminergischen Neuronen des extrapyramidalen Systems bestehen, ist aus einer Mitteilung von BEDARD et al. (3) zu entnehmen. Sie beobachteten bei einer in der Postmenopause befindlichen Parkinsonkranken, die nach Langzeitbehandlung mit hohen Dosen von L-Dopa choreiforme Bewegungsstörungen entwickelt hatte, ein Verschwinden der Dyskinesen nach oraler Verabreichung von konjugierten Östrogenen unter Beibehaltung der unveränderten L-Dopa-Therapie. Inwieweit dieser Befund für biochemische Anomalien bei der Ch.H. bedeutsam ist, muß durch weitere gezielte Untersuchungen geklärt werden.

Es ist in Frage zu stellen, ob unserer Beobachtung einer erhöhten

Enzymaktivität bei weiblichen Ch.H.-Patienten überhaupt eine pathognomonische Bedeutung zukommt. ROBINSON et al. (41) fanden in einem Normalkollektiv neben altersabhängigen Differenzen in der SMAO-Aktivität signifikant höhere Werte bei weiblichen Versuchspersonen. Dagegen konnten andere Untersucher (4,33,50) derartige geschlechts- und altersspezifische Abweichungen nicht feststellen, was auch unsere Befunde bei gesunden Kontrollpersonen bestätigen.

BARBEAU (2) schrieb zum Problem der biochemischen Pathogenese der Ch.H., daß man nicht einen einzelnen Enzymdefekt, sondern eine Reihe von Störungen im Stoffwechsel der Neurotransmitter zu erwarten habe. Wie bereits erwähnt metabolisiert die SMAO auf Grund ihrer Substratspezifität von den physiologisch bedeutsamen Monoaminen nur Dopamin. Sollte dieses Enzym ein peripherer Indikator für zentralnervöse Funktionsänderungen sein, was nach den bisherigen Erfahrungen noch völlig ungeklärt ist, so konnten wir mit unserer Untersuchung - unter entsprechenden Vorbehalten - nur einen kleinen Teil eines komplexen Geschehens erfassen. Da wir schließlich keine wesentlichen Aktivitätsverschiebungen der SMAO zwischen Patienten und Kontrollpersonen feststellten, muß man annehmen, daß diesem Enzym keine diagnostisch verwertbare Bedeutung in der Phänogenese der Ch.H. zukommt.

G. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde die Aktivität der Monoaminoxidase im Serum (SMAO) von 12 Patienten mit Huntingtonscher Chorea (5 ♂ ; 7 ♀) und von 137 gesunden Kontrollpersonen (73 ♂ ; 64 ♀) nach der Methode von McEWEN und COHEN, bei 18 Kontrollpersonen (10 ♂ ; 8 ♀) und den Choreakranken noch zusätzlich nach der Methode von TUFVESSON bestimmt.

Zusammenfassend ist festzustellen:

1) Methodische Vorversuche bestätigen die Verwendbarkeit des von McEWEN und COHEN angegebenen Verfahrens.

2) Weibliche Patienten mit H.Ch. weisen eine signifikant höhere SMAO-Aktivität auf als die männliche Patientengruppe.

3) Gesunde Kontrollpersonen zeigen keine derartige geschlechts=spezifische Abweichung.

4) Bis auf einen signifikanten Unterschied zwischen weiblichen Choreakranken und geschlechtsgleichen Kontrollpersonen konnten wir keine Aktivitätsverschiebung der SMAO zwischen Patienten mit H.Ch. und gesunden Versuchspersonen beobachten.

5) Ein statistisch signifikanter Einfluß des Alters auf die Enzymaktivität war nicht nachweisbar.

6) Für eine Beeinflussung der SMAO-Aktivität durch 4 verschiedene Psychopharmaka ergab sich unter in-vitro-Bedingungen kein Anhalt.

Die Bedeutung dieser Befunde wurde anhand der einschlägigen Literatur diskutiert.

H. LITERATURVERZEICHNIS

1) BAIRD, E.S.
HAILEY, D.M.
Delayed recovery from a sedative: correlation of the plasma levels of diazepam with clinical effects after oral and intravenous administration. Brit.J.Anesth. 44, 8, 803-808 (1972)

2) BARBEAU, A.
Biochemistry of Huntington's Chorea. In: Advances in Neurology. Vol. 1, 473-516 (1973). Hrsg. A. BARBEAU, T.N. CHASE and G.W. PAULSON. Raven Press, New York.

3) BEDARD, P.
LANGELIER, P.
VILLENEUVE, A.
Oestrogens and extrapyramidal system. Lancet 2, No.8052-53, 1367-1368 (1977)

4) BORTHAKUR, P.C.
Monoamine oxidase (MAO) activity in human serum. Indian J.Physiol.Pharmacol. 16, 345-348 (1972)

5) BORTHAKUR, P.C.
NATH, R.
CHHUTTANI, P.N.
DATTA, D.V.
Serum Monoamine Oxidase (MAO) Levels in Portal Hypertension. Indian J.Med.Res. 61, 1165-1172 (1973)

6) BRIGGS, M.
BRIGGS, M.
Relationship between monoamine oxidase activity and sex hormone concentration in human blood plasma. J.Reprod.Fert. 29, 447-450 (1972)

7) BRUYN, G.W.
Huntington's chorea - history, clinical and laboratory synopsis. In: Handbook of Clinical Neurology. Vol. 6, 298-388 (1968). Hrsg. P.J. VINKEN and G.W. BRUYN. North-Holland Publishing Company, Amsterdam.

8) CAWEIN, M.
TURNEY, F.
Test for incipient Huntington's Chorea. N.Engl.J.Med. 284, 504 (1971)

9) CEDERBAUM, S.
Tests for Huntington's Chorea (Cont.). N.Engl.J.Med. 284, 1045 (1971)

10) CHACHJA, W.
CIESLINSKA, A.
MALOLEPSZY, J.
Monoamine Oxidase Activity in Serum of Patients with Bronchial Asthma and Healthy Subjects. Bull.Pol.Med.Sci.Hist. 14, 61-64 (1971)

11) CHANDLER, J.H.
EEG in the prediction of Huntington's chorea. In: Progress in Neuro-Genetics. Hrsg. A. BARBEAU and J.R.BRUNETTE. S. 564-565 (1969). Excerpta Medica Foundation, Amsterdam.

12) COWIE, V.
GAMMACK, D.B.
Serum Proteins in Huntington's Chorea.
Brit.J.Psychiat. 112, 723-726 (1966)

13) CURZON, G.
GUMPERT, J.
SHARPE, D.
Amine metabolites in the cerebrospinal fluid in Huntington's chorea.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry 35, 514-519 (1972)

14) EHRINGER, H.
HORNYKIEWICZ, O.
Verteilung von Noradrenalin und Dopamin im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems.
Klin. Wschr. 38, 1236-1239 (1960)

15) EMBREE, L.J.
BASS, N.H.
POPE, A.
Biochemistry of Middle and Late Life Dementias.
In: Handbook of Neurochemistry. Vol. 7, 329-369 (1972) Hrsg. A. LAJTHA. Plenum Press, New York.

16) FAURBYE, W.
CLAUSEN, J.
Changes in Serum proteins and cerebrospinal fluid proteins during pharmacotherapy of psychoses.
Acta psychiat.Scand. 40, 107-116 (1964)

17) FRIEDLI, H.
WEIDMANN, H.
Persönliche Mitteilung (SANDOZ AG)

18) FUJINAMA, T.
OKADO, K., SENDA, K.
NITTA, Y., MASAMOTO, S.
KISHIKAWA, M.
Serum monoamine oxidase in the heart diseases.
Nagoya Med. J. 17, 1-8 (1971)

19) HOLZBAUER, M.
YOUDIM, M.B.H.
Monoamine oxidase and oestrus cycle.
Brit.J.Pharmacol. 48, 600-608 (1973)

20) ITO, K.
NAKAGAWA, J.
MINAKUCHI, C.
FUKASE, M.
A Clinical Evaluation of Serum Monoamine Oxidase, with Special Reference to Hepatic Fibrosis.
Digestion 4, 49-58 (1971)

21) JOHNSON, P.C.
CHARALAMPOUS, K.D.
BRAUN, G.A.
Absorption and excretion of tritiated haloperidol in man (a preliminary report).
Int.J.Neuropsychiat. 3, 24-25 (1967)

22) KACZANOWSKA, J.
ARDELT, W., KSIEZNY, S.
SCISLOWSKA, M.
NIEDZWIECKA-NAMYSLOWSKA, I.
The level of serum monoamine oxidase in rheumatoid arthritis.
Reumatologia 9, 27-32 (1971)

23) KIRCHNER, J.P.
CASTELL, D.O.
Serum Monoamine Oxidase: An Index of Hepatic Fibrosis.
Gastroenterology 62, 771 (1972)

24) KLAIBER, E.L.
KOBAYASHI, Y.
BROVERMAN, D.M.
HALL, F.
Plasma Monoamine Oxidase Activity in Regularly Menstruating Women and in Amenorrheic Women Receiving Cyclic Treatment with Estrogens and a Progestin.
J.Clin.Endocrin. 33, 630-638 (1971)

25) KLAIBER, E.L.
BROVERMAN, D.M.
VOGEL, W.
KOBAYASHI, Y.
MORIARTY, D.
Effects of Estrogen Therapy on Plasma MAO Activity and EEG Driving Responses of Depressed Women.
Amer.J.Psychiat. 128, 1492-1498 (1972)

26) KLAWANS,Jr. H.L.
A Pharmacologic Analysis of Huntington's Chorea.
Europ.Neurol. 4, 148-163 (1970)

27) KLAWANS, H.C.
PAULSON, G.W.
BARBEAU, A.
Predictive Test for Huntington's Chorea.
Lancet 2, 1185-1186 (5 Dec 1970)

28) KLAWANS,Jr. H.L.
PAULSON, G.W.
RINGEL, S.P.
BARBEAU, A.
Use of L-DOPA in the Detection of Pre=symptomatic Huntington's Chorea.
N.Engl.J.Med. 286, 1332-1334 (1972)

29) McEWEN,Jr. C.M.
Human Plasma Monoamine Oxidase.
I. Purification and Identification.
J.Biol.Chem. 240, 2003-2010 (1965)

30) McEWEN,Jr. C.M.
Monoamine Oxidase (Human Serum or Plasma)
Methods in Enzymology 17 B, 692-698 (1971

31) McEWEN,Jr. C.M.
The soluble Monoamine Oxidase of Human Plasma and Sera.
Adv.Biochem.Psychopharmacol. 5, 151-165 (1972)

32) McEWEN,Jr. C.M.
CASTELL, D.O.
Abnormalities of serum monoamine oxidase in chronic liver disease.
J.Lab.Clin.Med. 70, 36-47 (1967)

33) McEWEN,Jr. C.M.
COHEN, J.D.
An amine oxidase in normal human serum.
J.Lab.Clin.Med. 62, 766-776 (1963)

34) McEWEN,Jr. C.M.
HARRISON, D.C.
Abnormalities of serum monoamine oxidase in chronic congestive heart failure.
J.Lab.Clin.Med. 65, 546-559 (1965)

35) MURPHY, D.L.
DONNELLY, C.H.
Monoamine Oxidase in Man: Enzyme Charac=teristics in Platelets, Plasma, and Other Human Tissues.
Adv.Biochem.Psychopharmacol. 12, 71-85 (1974)

36) NILSSON, S.E.
TRYDING, N.
TUFVESSON, G.
Serum monoamine oxidase (MAO) in diabetes mellitus and some other internal diseases
Acta med.scand. 184, 105-108 (1968)

37) OEPEN, H.
Steroid Metabolism and Thrombocyte Sero=tonin in Huntington's Chorea.
In: Advances in Neurology. Vol. 1, 551-552 (1973). Hrsg. A. BARBEAU, T.N. CHASE and G.W. PAULSON. Raven Press, New York.

38) OEPEN, H. — Persönliche Mitteilung

39) POPE, A.; EMBREE, L.J. — Neurochemistry of Dementia. In: Handbook of Clinical Neurology. Vol. 27, 477-501 (1976). Hrsg. P.J. VINKEN and G.W. BRUYN. North-Holland Publishing Company, Amsterdam.

40) RAUCH, N.; RAUCH, R.J. — Isozymes of Amine Oxidase in Human Plasma and Other Tissues. Experientia 29, 215-217 (1973)

41) ROBINSON, D.S.; DAVIS, J.M., NIES, A.; RAVARIS, C.L.; SYLWESTER, D. — Relation of Sex and Aging to Monoamine Oxidase Activity of Human Brain, Plasma, and Platelets. Arch.Gen.Psychiat. 24, 536-539 (1971)

42) ROFFLER-TARLOV, S.; SHARMAN, D.F.; TEGERDINE, P. — zitiert nach BARBEAU (2)

43) SCHOBBEN, F.; van der KLEIJN, E.; GABREELS, F.J.M. — Pharmacokinetics of di-n-propylacetate in epileptic patients. Eur.J.Clin.Pharmacol. 8/2, 97-105 (1975)

44) SCHREINER, W. — Ovar. In: Klinische Pathophysiologie. Hrsg. W. SIEGENTHALER. S. 359-383 (1970). Thieme Verlag, Stuttgart.

45) SCOTT, D.F.; HEATHFIELD, K.W.G.; TOONE, B.; MARGERISON, J.H. — The EEG in Huntington's chorea: a clinical and neuropathological study. J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry 35, 97-102 (1972)

46) de SILVA, J.A.F.; KOECHLIN, B.A.; BADER, G. — Blood Level Distribution Patterns of Diazepam and Its Major Metabolite in Man. J.Pharm.Sci. 55, 692-702 (1966)

47) SONNEN, A.E.H.; BLOM, G.F.; MEIJER, J.W.A. — Enteric Coated Depakine. (nicht veröffentlicht)

48) SOURKES, T.L.; PIVNICKI, D.; BROWN, W.T.; WISEMAN-DISTLER, M.H.; MURPHY, G.F.; SANKOFF, I., SAINT-CYR, S. — A clinical and metabolic study of Dopa (3,4-dihydroxyphenylalanine) and methyldopa in Huntington's chorea. Psychiat.Neurol. 149, 7-27 (1965)

49) STEVENS, D.L. — Test for Huntington's Chorea (Cont.). N.Engl.J.Med. 285, 413-414 (1971)

50) TRYDING, N.; NILSSON, S.E.; TUFVESSON, G.; BERG, R.; CARLSTRÖM, S.; ELMFORS, B., NILSSON, J.E. — Physiological and Pathological Influences on Serum Monoamine Oxidase Level. Effect of Age, Sex, Contraceptive Steroids and Diabetes Mellitus. Scand.J.clin.Lab.Invest. 23, 79-84 (1969)

51) TUFVESSON, G.
Determination of Monoamine Oxidase Activity in Human Blood Serum with 14-C-Benzylamine and 14-C-Tyramine as Substrates.
Scand.J.clin.Lab.Invest. 23, 71-77 (1969)

52) VOGEL, W.
BROVERMAN, D.M.
KLAIBER, E.L.
KOBAYASHI, Y.
EEG Driving Responses as a function of monoamine oxidase.
Electroenceph.clin.Neurophysiol. 36, 205-207 (1974)

53) WEIDMANN, G.
Zur Therapie der Huntingtonschen Chorea (anhand von 847 Krankenblattaufzeichnungen).
Inaug.-Dissertation, Marburg 1973

54) WENDT, G.G.
Das Erkrankungsalter bei der Huntingtonschen Chorea.
Acta genet. 9, 18-32 (1959)

55) YOUDIM, M.B.H.
HOLZBAUER, M.
WOODS, H.F.
Physicochemical Properties, Development, and Regulation of Central and Peripheral Monoamine Oxidase Activity.
Adv.Biochem.Psychopharmacol. 12, 11-28 (1974)

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. H. Oepen, der die vorliegende Arbeit anregte und durch Diskussionen und Ratschläge zu ihrer Fertigstellung beitrug.

Besonders danken möchte ich Herrn Dr. G. Schneider, Institut für Humangenetik der Universität Marburg, sowie Herrn Dr. W. Kehr, Schering AG Berlin, für die gewährte Unterstützung.

LEBENSLAUF

Am 8. September 1943 wurde ich als Sohn des Hasso von Wedel und seiner Ehefrau Marianne, geb. Predeek, in Paderborn geboren.

Von 1949 bis 1954 Besuch der Volksschule in Paderborn. Am 26. Februar 1964 erhielt ich das Reifezeugnis des Staatlichen Gymnasium Theodorianum in Paderborn.
Vom Sommersemester 1964 bis zum Wintersemester 1965/66 Jura-Studium an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn. Zum Sommersemester 1966 wechselte ich das Studienfach und begann das Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Dort naturwissenschaftliche Vorprüfung am 30. Oktober 1967 und ärztliche Vorprüfung am 3. April 1969. Klinisches Studium im Wintersemester 1969/70 an der Universität zu Köln, im Sommersemester 1970 an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg/Breisgau sowie vom Wintersemester 1970/71 bis zum Sommersemester 1972 an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn, wo ich am 7. Juli 1972 mein ärztliches Staatsexamen ablegte. Zum 23. Januar 1974 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Medizinalassistentenzeit: Vier Monate in der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Oberföhring, zwei Monate in der Inneren Abteilung des Josefs-Krankenhauses in Paderborn, zwei Monate in der II. Medizinischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Bielefeld und vier Monate im Pathologischen Institut der Universität Marburg.
Vom Januar bis zum Dezember 1974 war ich als wissenschaftlicher Angestellter im Pathologischen Institut der Universität Marburg tätig. Von 1975 bis 1978 fachärztliche Ausbildung in der Augenklinik des Katharinenhospitals der Stadt Stuttgart. Am 29. August 1978 erhielt ich die Anerkennung als Augenarzt.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten in

Freiburg: Bätzner, Beck, Borgmann, Born, Gerok, Haas, Kommerell, Lange, Löhr, Mittermayer, Noltenius, Reindell, Sandritter, Schwaiger, Werchau;

Köln: Eder, Fischer, Friedmann, Gross, Hamacher, Heberer, Hübner, Kaufmann, Kern, Lennartz;

Marburg: Amon, Berendes, Bommer, Bruns, Buchholz, Eißner, Erhardt, Friedrich, Gutmann, Hall, Hamel, Hamelmann, Hamm, Hattenhauer, Henrich, Heuser, Hildebrandt, Hoffmann, Hort, Jacob, Koransky, Linneweh, Mann, Peters, Reinhardt, Rodeck, Rohen, Rupp, Schleyer, Schmid, Schmitz-Moormann, Schwarz, Schwinge, Seidel, Siegert, Straub, Tchang, Uhlarik, Voss, Wolf;

München: Autrum, Bachmann, Brauner, Bücher, Büngeler, Dane, Dingler, Eyer, Faessler, Forell, Frick, Fruhmann, Huisgen, Karl, Kramer, von Lanz, Mayet, Niemer, Rudolph, Schwiegk, Wallraff, Werle, Wetzstein, Wiberg.